



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS

MÉDICAS

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL

DE MEDICINA

**FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A ENCEFALOPATIA HEPATICA
EN PACIENTES CON CIRROSIS. HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO,
2016-2017.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO**

AUTORA:

FRANCIA LUYO PATRICIA ANDREA

ASESORES:

DRA. EVELYN DEL SOCORRO GOICOCHEA RIOS

MG EDMILSON FAREL VILLARREAL OSORIO

COASESOR:

DR. JAVIER VERGARA CELIS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

ENFERMEDADES CRÓNICAS Y DEGENERATIVAS

Trujillo – Perú

2018

DEDICATORIA

A Dios por haberme dado fortaleza y perseverancia para lograr mis objetivos, A mi querida madre por estar ahí siempre brindándome su apoyo, lo que me permitió culminar la carrera médica satisfactoriamente, A mi abuela, por haber sido mi soporte en mis momentos difíciles, a mis hermanos por su preocupación y por todo su apoyo.

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han contribuido en la realización del presente trabajo de investigación, en especial a mi asesora Evelyn Goicochea, a quien agradezco su dedicación y orientación, pero sobre todo por la motivación recibida. Un agradecimiento muy especial merece el apoyo incondicional recibido de mi familia.

PRESENTACION

Señores miembros del jurado:

Para el cumplimiento de las disposiciones legales y vigentes del Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad César Vallejo- Trujillo, presento ante ustedes la tesis titulada " Factores Clínicos asociados a encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis. Hospital Belén de Trujillo, 2016-2017" que tiene como objetivo identificar los factores clínicos asociados a encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el 2016-2017, esperando cumplir con todos los requisitos de aprobación para obtener el título de bachiller en medicina.

La autora

INDICE

PAGINA DEL JURADO ii
DEDICATORIA iii
AGRADECIMIENTO iv
DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD v
PRESENTACION vi
INDICE vii
RESUMEN viii
ABSTRACT ix
I. INTRODUCCION 1- 4
II. MATERIAL Y METODOS 5-10
III. RESULTADOS 11-12
IV. DISCUSION 13-15
V. CONCLUSIONES 15
VI. RECOMENDACIONES 15
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 16-18
VIII. ANEXOS 19

RESUMEN

La presente tesis tuvo como objetivo identificar los factores clínicos asociados a encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el 2016-2017, la cual corresponde a un estudio de casos y controles. La muestra consistió en 84 historias clínicas (42 casos) y (42 controles), los cuales se obtuvieron mediante estudio piloto, durante el periodo 2016 - 2017, que cumplieron los criterios de selección y fueron seleccionados mediante muestreo aleatorio simple. Se calculó el Odds Ratio y la significancia de la prueba Chi-cuadrado de Pearson, posteriormente se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística para la obtención del Odds Ratio ajustado el cual indicó que factores se encuentran asociados al desarrollo de encefalopatía hepática. Se consideró significancia estadística $p < 0,05$. Se observó que tanto la constipación (OR: 4.1), como la hemorragia digestiva alta (OR: 7.75) fueron las únicas variables con asociación a encefalopatía hepática ($p < 0.05$). La infección aunque estuvo presente en el 41% de pacientes con EH, no fue un factor asociado significativamente. De esta manera se concluyó que la hemorragia digestiva alta y la constipación son factores clínicos asociados a encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el 2016-2017. Demográficamente hubo un 54% de hombres con cirrosis hepática y el promedio de edad general fue de 47.9 años.

PALABRAS CLAVE:

Factores clínicos, encefalopatía hepática, cirrosis hepática.

ABSTRACT

The objective of this thesis was to identify the clinical factors associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis treated at the Belén de Trujillo Hospital during 2016-2017, which corresponds to a case-control study. The sample consisted of 84 clinical histories (42 cases) and (42 controls), which were obtained through pilot study, during the period 2016 - 2017, which met the selection criteria and were selected by simple random sampling. The Odds Ratio and the significance of the Chi-square test of Pearson were calculated; later a multivariate analysis was performed by logistic regression to obtain the adjusted Odds Ratio, which indicated that factors are associated with the development of hepatic encephalopathy. Statistical significance was considered $p < 0.05$. It was observed that both constipation (OR: 4.1) and upper gastrointestinal bleeding (OR: 7.75) were the only variables associated with hepatic encephalopathy ($p < 0.05$). The infection, although present in 41% of patients with HD, was not a significantly associated factor. In this way, it was concluded that upper gastrointestinal bleeding and constipation are clinical factors associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis seen in the Bethlehem Hospital of Trujillo during 2016-2017. Demographically there were 54% of men with liver cirrhosis and the average age was 47.9 years.

Key words:

Clinical factors, hepatic encephalopathy, hepatic cirrhosis.

I. INTRODUCCION:

1.1 REALIDAD PROBLEMÁTICA

La encefalopatía hepática es un problema frecuente que se presenta en el contexto de pacientes con cirrosis hepática, en muchos casos cuando estos no reciben tratamiento o cuando no cumplen con la indicación médica (1,2). Actualmente no existe registro estadístico exacto del porcentaje de pacientes con cirrosis y encefalopatía que dificulten su actividad diaria, pero en el Hospital Belén se reciben cerca de 8 a 12 pacientes cirróticos con encefalopatía en sus diferentes grados por mes, algunos de los cuales ya no pueden valerse por sí mismos; de forma similar no se han desarrollado trabajos que evalúen los factores predisponentes al desarrollo de encefalopatía en estos pacientes, lo que implica la importancia de la investigación de este tema.

1.2 TRABAJOS PREVIOS

Khalid A, et al ²³ (Pakistán - 2017), realizaron un estudio retrospectivo de corte transversal en Hospitales de Pakistán, incluyendo a 145 pacientes con cirrosis hepática de los cuales 92 presentaban encefalopatía hepática, con el objetivo de determinar los factores precipitantes de encefalopatía en dichos pacientes, encontrando que el principal factor fue la infección subyacente (57%), seguida de hemorragia digestiva alta (29%), así mismo la comorbilidad más frecuentemente encontrada fue la diabetes mellitus (62%), concluyendo que existe una prevalencia aproximada del 60% de pacientes cirróticos con encefalopatía hepática y que la infección es el principal factor precipitante de dicha entidad.

Qazi F, et al ²⁴ (Pakistán - 2015), realizaron un estudio descriptivo retrospectivo para conocer factores de riesgo de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática en 150 pacientes atendidos en un hospital de Pakistán, obteniendo que la edad promedio fue de 52.45 años y de entre los principales factores destacó la constipación presente en el 53.3%, seguida de la infección (36.6%), hemorragia digestiva alta (34%), trastorno hidroelectrolítico (29.3%), concluyendo que la constipación es la causa más común relacionada al encefalopatía hepática, la cual debe ser registrada y tratada en pacientes con cirrosis hepática.

Tapper E, et al²⁵ (Chicago - 2017), realizaron un estudio de tipo cohorte poblacional de todos los pacientes con cirrosis hepática admitidos en un hospital de la India, los cuales

fueron seguidos durante 5 años, y en observación de las complicaciones, determinaron mediante regresión logística multivariada los factores predictores de encefalopatía hepática, resultados positivos la hiperbilirrubinemia (ORa: 1.07, $p < 0.05$) y el uso de betabloqueantes no selectivos (ORa: 1.34, $p < 0.05$), concluyendo que dichos factores pueden ayudar a predecir la progresión hacia el desarrollo de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática.

1.3 TEORÍAS RELACIONADAS AL TEMA

La cirrosis hepática tiene una alta prevalencia en el mundo, así como una alta tasa de mortalidad (2). De tal forma que en el Perú, se encuentra dentro de las primeras causas de muerte si hablamos de enfermedades digestivas, y es la primera dentro de las hepatopatías (3).

De las complicaciones clínicas de la cirrosis como hemorragia varicosa, ascitis y encefalopatía hepática, para muchos esta última es la más devastadora (4).

La encefalopatía hepática (EH) significa un espectro de cambios cognitivos reversibles que van desde la falta de atención leve y los déficits de la función ejecutiva hasta el letargo, la desorientación e incluso el coma (5).

Se ha reportado que más del 40% de los pacientes con cirrosis desarrollarán finalmente EH (6), la cual es también el factor más importante que predice hospitalización y readmisión (7). En pacientes con cirrosis después del desarrollo de la EH, la mortalidad general de un paciente durante un año puede aumentar a $> 60\%$. (8)

La fisiopatología de la EH aún no se termina de dilucidar, las hipótesis más resaltantes incluyen argumentos que involucran neurotoxinas, deficiencia en la neurotransmisión (sistema GABA-érgico, dopaminérgico, serotoninérgico y glutamato-érgico (9), inflamación sistémica y neuroinflamación (10). Al respecto de las neurotoxinas, el amoníaco, producido principalmente por los enterocitos y por el catabolismo bacteriano del colon, es la neurotoxina más relacionada con la EH (11). Esta molécula produce inflamación a nivel de los astrocitos, causando edema en el sistema nervioso central, además de afectar directamente la actividad eléctrica neuronal (12). Por otro lado la infección es el factor desencadenante conocido de EH (13), pues los pacientes con cirrosis están inmunosuprimidos y predispuestos a desarrollar infecciones y posteriormente sepsis

la cual produce cambios en la actividad mental y motriz, que van desde el delirio hasta el coma (14).

Las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas producidas en la EH son inespecíficas (15). Inicialmente es difícil detectarlo pues altera solo pruebas psicométricas orientadas de atención, memoria de trabajo, velocidad psicomotora y capacidad visoespacial, a medida que progresa, se pueden observar cambios de personalidad (apatía, irritabilidad y desinhibición) (16). Posteriormente se altera el ciclo sueño-vigilia y el paciente se muestra con un grado cada vez mayor de somnolencia diurna (17). Desde aquí, los pacientes pueden desarrollar desorientación evidente con progresión hacia el comportamiento inapropiado, estado confusional, estupor y finalmente coma (18).

Desde el 2011, existe un consenso para considerar el inicio de la desorientación o asterixis como el signo inicial de encefalopatía hepática evidente (19). La asterixis o "temblor de aleteo" a menudo está presente en las etapas media-temprana de EH que preceden al estupor o al coma, es un mioclonos que consiste en la pérdida del tono postural, desencadenado por maniobras como la hiperextensión de las muñecas con los dedos separados o la presión rítmica de los dedos del examinador. Sin embargo, la asterixis se puede ver en otras áreas, como los pies, las piernas, los brazos, la lengua y los párpados, por lo que la asterixis no es patognomónica de EH, ya que puede verse en otras enfermedades, como la uremia (20).

La EH puede ser clasificada en base a diversos parámetros, tenemos según la enfermedad subyacente, según su curso en el tiempo, a la existencia o no de factores precipitantes, sin embargo la clasificación más utilizada es según la severidad de las manifestaciones clínicas propuesta por West-Haven (21), que valora estado de conciencia, la función intelectual y el comportamiento del paciente, y lo clasifica de la siguiente forma (22): Grado 0: Falta de cambios detectables en la personalidad o conducta, Grado I: Falta de alerta poco detectable, atención acortada, trastornos del cálculo, hipersomnio, insomnio, o inversión del ciclo sueño-vigilia, euforia, depresión, o irritabilidad, Grado II: Letargia o apatía, desorientación, conducta inadecuada, lenguaje tropeloso, comportamiento inadecuado, dispraxia, asterixis, Grado III: Somnolencia pero puede despertarse, incapaz de realizar tareas mentales, gran desorientación, comportamiento extraño, ataques de ira ocasionales, lenguaje incomprensible y Grado IV: Coma con o sin respuesta a estímulos dolorosos.

1.4 FORMULACIÓN AL PROBLEMA

¿Los factores clínicos están asociados a encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el 2016-2017?

1.5 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La encefalopatía hepática es el cuadro neuropsiquiátrico de mayor relevancia dentro de las complicaciones de la cirrosis hepática, enfermedad que puede incluso incapacitar no solo a la persona que la padece sino que también puede afectar la calidad de vida de su entorno y de quienes se encargan de su cuidado. La prevalencia dentro de los pacientes cirróticos es alta, sin embargo no se conoce con exactitud, y aunque los factores que la predicen han sido estudiados y reportados en distintos estudios descriptivos, localmente no existen autores que hayan informado acerca de factores asociados al desarrollo de esta entidad, haciendo necesaria la investigación, por lo que se realizó el presente estudio cuyos resultados sirvieron para identificar pacientes con mayor riesgo de encefalopatía hepática, efectivizar su terapia y evitar el progreso de esta complicación.

1.6 HIPÓTESIS

H₁: Los factores clínicos están asociados a encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis atendidos en el hospital Belén de Trujillo durante el 2016-2017.

H₀: Los factores clínicos no están asociados a encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis atendidos en el hospital Belén de Trujillo durante el 2016-2017.

1.7 OBJETIVOS

GENERAL:

Identificar los factores clínicos asociados a encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el 2016-2017.

ESPECÍFICOS:

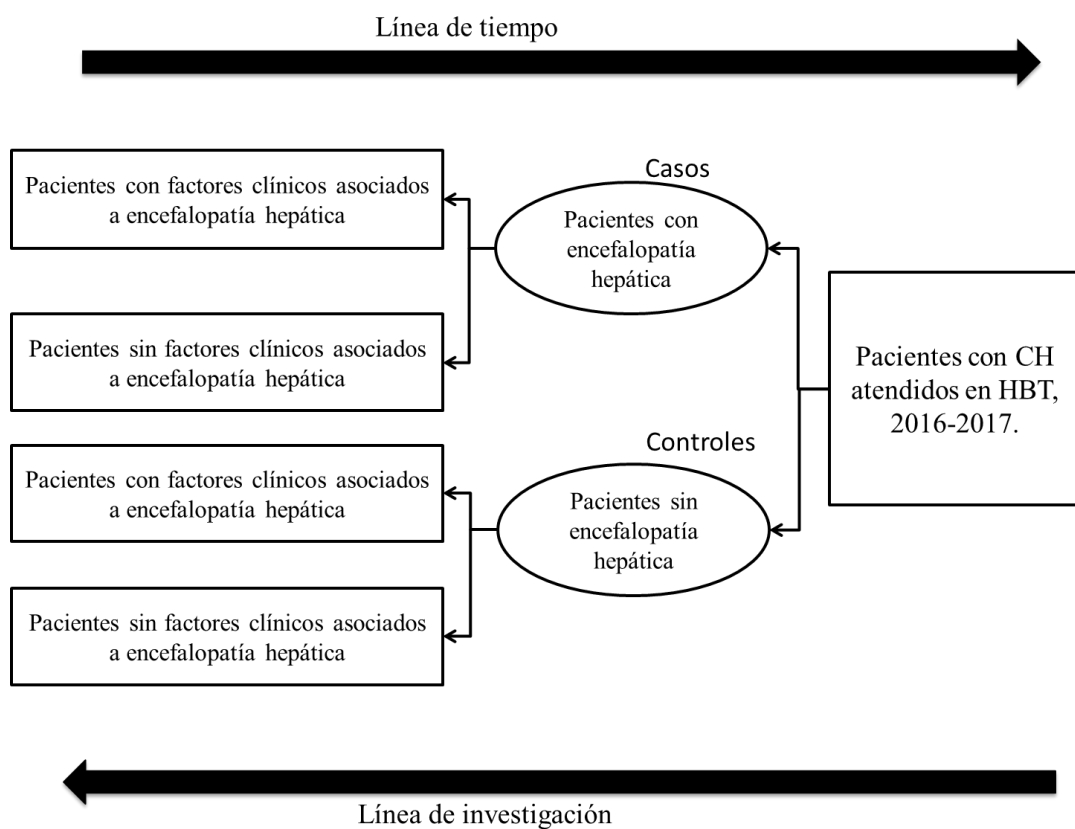
- * Identificar los factores clínicos en pacientes con cirrosis asociados a encefalopatía hepática
- * Identificar los factores clínicos en pacientes con cirrosis no asociados a encefalopatía hepática

- * Identificar la asociación existente entre los factores clínicos y el desarrollo de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática.
- * Identificar las características demográficas de edad, sexo de la población en estudio.

II. MATERIAL Y METODOS:

2.1 DISEÑO DE INVESTIGACION:

Casos y controles.



2.2 VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
VARIABLE DEPENDIENTE				
Encefalopatía hepática	Es una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y que se manifiesta con un amplio espectro de anomalías neurológicas o psiquiátricas.	Diagnóstico de encefalopatía mayor a grado II según clasificación West-Haven.	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
VARIABLE INDEPENDIENTE				
✓ Factores clínicos				
Constipación	Se define como la dificultad para eliminar las heces.	Incapacidad de evacuar en 48 horas, registrado en historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Infección	Es una enfermedad que se caracteriza por una invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de algún organismo.	Fiebre ($T \geq 38^{\circ}\text{C}$), piuria (≥ 10 leucocitos) y/o líquido ascítico con >500 leucocitos o >250 neutrófilos; consignados en historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Hemorragia digestiva alta	Es la pérdida sanguínea provocada por una lesión situada en el tracto gastrointestinal, por encima del ángulo de treitz.	Antecedente de melena o hematemesis e historia clínica, o mediante endoscopia digestiva alta.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO

Hipoalbuminemia	Es una condición clínica en la que existe una disminución o déficit de la albúmina en la sangre.	Valor de albumina sérica según: Leve: <3.5 gr/dL Moderado: 3-2.5 gr/dL Severo: <2.5 gr/dL	Cualitativa Nominal Politómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Hiperbilirrubinemia	Es una condición clínica en la cual existe un aumento de la bilirrubina en sangre.	Valores mayores a 1.2 mg/dL de bilirrubina, consignados en la historia clínica	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Diabetes Mellitus tipo 2	Enfermedad crónica metabólica que se caracteriza por la hiperglicemia debido a una resistencia a la insulina.	Diagnóstico médico de Diabetes Mellitus tipo 2, consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Hipertensión arterial	Enfermedad crónica que se caracteriza por aumento de las cifras de presión arterial (>140 />90).	Diagnóstico de hipertensión arterial, consignado en la historia clínica	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Enfermedad renal crónica	Enfermedad crónica que se caracteriza por anormalidades funcionales o estructurales del riñón por un periodo >3 meses.	Diagnóstico médico de enfermedad renal crónica, en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO

2.3 POBLACION Y MUESTRA

Población: Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática con y sin encefalopatía hepática hospitalizados en el servicio de gastroenterología del Hospital Belén de Trujillo durante el 2016-2017.

Muestra: 84 historias clínicas (42 casos) y (42 controles), los cuales se obtuvieron mediante estudio piloto (ANEXO 2).

Unidad de análisis: Cada paciente con cirrosis hepática, hospitalizado en el Hospital Belén de Trujillo, 2016-2017

Unidad de muestreo: Cada historia clínica de un paciente con cirrosis hepática, hospitalizado en el Hospital Belén de Trujillo, 2016-2017

Muestreo: Probabilístico, aleatorio simple.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de ambos sexos, mayores de 18 años.
- Pacientes que presenten historia clínica completa.
- Casos: Con encefalopatía hepática grado II – V de West-Haven.
- Controles: Sin encefalopatía hepática o con grados 0-I de West-Haven.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad psiquiátrica de fondo, con retardo mental, o con algún otro diagnóstico que implique alteración del estado neuropsiquiátrico.
- Pacientes con antecedentes de algún tipo de enfermedad cerebrovascular o con historia cuya puntuación de Escala de coma de Glasgow sea <15.
- Pacientes con falla hepática aguda (virus, medicamentos, trauma, etc.), meningitis/encefalitis, cetoacidosis.

2.4 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS, VALIDEZ Y CONFIABILIDAD

LA TÉCNICA:

Se utilizó el análisis documental, mediante la revisión de las historias clínicas del Hospital Belén de Trujillo, previamente seleccionadas bajo el diagnóstico de cirrosis hepática, para luego elegir a los casos y controles según muestreo aleatorio simple.

PROCEDIMIENTO:

Una vez obtenido el permiso correspondiente por parte de la Universidad César Vallejo y del Hospital en mención para la realización del proyecto de investigación los datos se recolectaron de la siguiente manera:

- Se eligieron a los casos (pacientes con encefalopatía hepática grado II – V de West-Haven), para posteriormente elegir a los controles (sin encefalopatía hepática o con grados 0-I de West-Haven).
- Una vez obtenidas las historias clínicas se obtuvo los datos necesarios para hacer anotados en la ficha de recolección (ANEXO 1). Luego se realizó el pareamiento de los casos con los controles mediante el sexo y la edad.

INSTRUMENTO:

Se utilizó una ficha de recolección de datos (ANEXO 1), que recogió información acerca del sexo, edad, así mismo de las características clínicas como la presencia o no de constipación, infección, hemorragia digestiva alta, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica.

2.5 MÉTODOS DE ANALISIS DE DATOS

La información transcrita en la hoja de recolección de datos, se procesó en el programa SPSS 24 versión para Windows, de la siguiente manera:

- **Estadística descriptiva:** Presentado mediante tablas de frecuencias y gráficos estadísticos.

- **Estadística analítica:** Para los factores politómicos se aplicó análisis multivariado mediante regresión logística en donde se calculó el Odds Ratio ajustado y se determinó los factores asociados a encefalopatía hepática asumiendo valores significativos de $P < 0.05$.

2.6 ASPECTOS ETICOS

El estudio se realizó respetando los criterios de las Normas de Ética en la investigación, y por tratarse de una revisión de las historias clínicas, se tomó en cuenta la confidencialidad de la información, según se menciona en la declaración de Helsinki(26), código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú(27) y Ley General de Salud del Perú(28), en donde se estipula que toda información obtenida deberá ser utilizada solo para fines de la investigación; asimismo de la aprobación del Comité de Investigación de la Escuela de Pregrado de la Universidad César Vallejo de Trujillo.

III. RESULTADOS

Tabla 1. Análisis bivariado de los factores clínicos asociados a encefalopatía hepática en cirróticos.

Factores clínicos	Encefalopatía hepática			OR (IC 95%)	p
	Total n=84 (%)	Si n =42 (%)	No n =42 (%)		
Edad	47.9 ± 13.9	50.12 ± 14.8	45.8 ± 12.8	0.96 (0.92-1.00)	0.160*
Sexo					
Mujer	39 (46)	19 (45)	20 (47)	0.96 (0.92-1.00)	0.827
Hombre	45 (54)	23 (55)	22 (53)		
Constipación					
Si	38 (45)	24 (57)	14 (33)	4.10 (1.26-13.32)	0.028
Infección					
Si	27 (32)	17 (41)	10 (24)	2.93 (0.95-9.08)	0.102
HDA					
Si	18 (21)	13 (31)	5 (12)	7.75 (1.61-37.18)	0.033
Hipoalbuminemia					
Si	39 (46)	22 (52)	17 (41)	2.24 (0.70-7.20)	0.274
Hiperbilirrubinemia					
Si	39 (46)	19 (45)	20 (47)	0.31 (0.09-1.06)	0.827
Diabetes mellitus					
Si	30 (36)	16 (38)	14 (33)	3.15 (0.95-10.38)	0.649
Hipertensión arterial					
Si	41 (49)	18 (43)	23 (55)	3.99 (0.80-19.89)	0.275
Enfermedad renal crónica					
Si	14 (17)	9 (21)	5 (12)	2.02 (0.61-6.63)	0.242

Fuente: Historias clínicas, del servicio de medicina interna, Hospital Belén de Trujillo.

En la tabla 1 se muestra el análisis bivariado de los factores clínicos asociados a encefalopatía hepática, en donde se observa que la edad promedio global fue de 47.9 años, y aunque en los casos esta fue algo superior (50.12 vs 45.8 años), no fue significativamente mayor (p=0.160). El 54% de pacientes fueron hombres, y esta superioridad se mantuvo tanto en los casos (55%) como en los controles (53%), no asociándose el sexo a encefalopatía hepática (p=0.827). La constipación (OR: 4.1) y la hemorragia digestiva alta (OR: 7.75) fueron las únicas variables asociación con

encefalopatía hepática ($p<0.05$). La infección aunque estuvo presente en el 41% de pacientes con EH, no fue un factor asociado significativamente.

Tabla 2. Análisis multivariado de los factores clínicos asociados a encefalopatía hepática en cirróticos

Factor clínico	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Constipación	1.41	0.6	5.52	1	0.02	4.1	1.26	13.32
Infección	1.08	0.58	3.48	1	0.06	2.93	0.95	9.08
HDA	2.05	0.8	6.55	1	0.01	7.75	1.61	37.18
Hipoalbuminemia	0.81	0.6	1.84	1	0.18	2.24	0.7	7.2
Hiperbilirrubinemia	-1.16	0.62	3.49	1	0.06	0.31	0.09	1.06
Diabetes Mellitus	1.15	0.61	3.54	1	0.06	3.15	0.95	10.38
Hipertensión arterial	-0.24	0.54	0.2	1	0.65	0.79	0.27	2.27
ERC	1.38	0.82	2.84	1	0.09	3.99	0.8	19.89
SEXO	-0.51	0.55	0.88	1	0.35	0.6	0.2	1.75
Edad	-0.04	0.02	3.81	1	0.05	0.96	0.92	1
Constante	-2.5	1.61	2.41	1	0.12	0.08		

HDA: Hemorragia digestiva alta. **ERC:** enfermedad renal crónica.

Fuente: Historias clínicas, del servicio de medicina interna, Hospital Belén de Trujillo.

La tabla 2 muestra el análisis multivariado de los factores asociados a encefalopatía hepática, en donde se observa que tanto la constipación, como la hemorragia digestiva alta se mantuvieron como variables asociadas a EH ($p<0.05$). Observamos que la constipación (OR: 4.1) es un factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía hepática (IC 1.26 -13.32 %), similar al resultado se encontró para la hemorragia digestiva alta (OR: 7.75) que también constituye un factor de riesgo para el desarrollo de dicha enfermedad con un (IC 1.61 -37.18 %).

IV. DISCUSION

La encefalopatía hepática (EH) es una de las complicaciones que acarrea el padecer de cirrosis hepática, su carga familiar y social es alta, incluso mayor a otras complicaciones como el sangrado y la ascitis, debido a los cambios cognitivos que se suscitan. La reversibilidad de la encefalopatía ha generado diversos estudios centrados en discernir las posibles etiologías, o desencadenantes de la misma en pacientes con cirrosis hepática de distinta etiología. La identificación oportuna de estos desencadenantes pueden dar una esperanza de un adecuado manejo y prevenir la encefalopatía en los pacientes con cirrosis, en el presente estudio se ha planteado identificar los factores clínicos asociados a encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el 2016-2017.

La hemorragia digestiva alta se asoció significativamente a encefalopatía hepática (ORa: 7.75, IC 95%: 1.61-37.18, $p=0.01$) y estuvo presente en el 31% de nuestros pacientes con EH, numerosos trabajos exponen acerca de este hecho. Al respecto Khalid A, et al ²³ (Pakistán 2017), concuerdan con nuestros resultados, exponiendo que la hemorragia digestiva alta se presentó en el 29% de los pacientes cirróticos afectados de encefalopatía (23). De forma similar Qazi F, et al ²⁴, reportaron un 34% de pacientes con hemorragia del tracto gastrointestinal y al igual que nosotros representó el segundo factor más frecuentemente encontrado en pacientes afectados por EH.

Fisiopatológicamente se explica la relación del sangrado gastrointestinal y la EH mediante el amoníaco, se sabe que el tracto gastrointestinal (TGI) es la fuente principal de amoníaco, se produce a nivel de enterocitos a partir de glutamina y la catabolización de las bacterias principalmente a nivel del colon (29). En situaciones normales donde existe un hígado correctamente funcionando, este se encarga de eliminar casi todo el

amoníaco evitando su circulación libre. Sin embargo, en pacientes con cirrosis la función del hepatocito está deteriorada y cualquier elevación de amoníaco en la sangre como el desgaste muscular, y el sangrado gastrointestinal, puede dejar libre al amoníaco el cual viajará a través de la circulación sistémica hacia el sistema nervioso causando un deterioro neurológico.

Se menciona que otro mecanismo por el cual se implicaría el sangrado gastrointestinal es la deshidratación, la cual puede ocurrir sobre la base de pacientes con cirrosis debido a la pobre ingesta de líquidos, uso de diuréticos, la diarrea mediada por lactulosa, y por supuesto debido a la depleción de volumen generado por las pérdidas de sangre a nivel gastrointestinal alto.

El estreñimiento fue el primer factor más frecuente responsable del 57% de los casos de encefalopatía hepática, lo cual es concordante con estudios previos como el de Qazi F, et al ²⁴ (Pakistán, 2014), quienes luego de aplicar un estudio descriptivo transversal, encontraron una frecuencia del 53% de constipación en los pacientes cirróticos con EH (24). De forma similar Nayak M, et al (India, 2016), quienes con el objetivo de determinar los factores precipitantes de EH en cirróticos, llevaron a cabo un estudio transversal descriptivo, reportando que la constipación es el segundo factor más frecuente, y se presenta en al menos el 80% de los pacientes con EH.

El estreñimiento o constipación, no suele ser tomado en cuenta en muchas enfermedades, es posible que eso haya sucedido en nuestra población, lo cual explicaría su alta frecuencia (34). Por otro lado, tenemos otros factores los cuales favorecen su aparición, estos son la deficiencia dietética, bajos recursos, desconocimiento o la imposibilidad de acceder a agentes procinéticos como lactulosa (35). Al respecto, Pantham G, et al ³⁶ (2017, Estados Unidos), realizaron un estudio prospectivo siguiendo una cohorte de 45

pacientes con cirrosis hepática, en donde evaluaron el papel de la adherencia a la lactulosa, el estreñimiento y su relación con la aparición de encefalopatía hepática, ellos informaron que la mitad no se adecuaba al uso de lactulosa, y en general hubo una incidencia del 40% de estreñimiento, la cual probablemente se relacionó al incumplimiento de la lactulosa, concluyendo que la prevención de la constipación puede ser una estrategia efectiva en el retardo de la aparición de EH.

Además, debemos recalcar que la mayoría de pacientes pertenecientes a nuestro estudio son de edad mediana avanzada, y se sabe que a medida que se incrementa la edad, la aparición de estreñimiento se hace más frecuente. El papel de la constipación es importante pues se conoce que un tránsito intestinal lento permite un mayor contacto de las bacterias con los desechos nitrogenados, los que son asimilados por estos microorganismos, para producir amoniaco, el cual llega al sistema nervioso mediante el torrente sanguíneo, desencadenando el déficit neurológico de la encefalopatía hepática.

V. CONCLUSIONES

- La hemorragia digestiva alta (ORa: 7.75, $p=0.01$) y la constipación (ORa: 4.1, $p=0.02$) son factores clínicos asociados a encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis hepática.
- La cirrosis hepática es más frecuente en varones y con edad promedio de 47 +/- 13.9 años.

VI. RECOMENDACIÓN

- Realizar estudios prospectivos a pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática con mayor tamaño de muestra y seguimiento durante más tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Tsochatzis E, Bosch J, Burroughs A. Liver Cirrhosis Institute of Liver and Digestive Health 2014; 36(14): 121-5.
2. Torre A. Complicaciones de la cirrosis hepática: Ascitis, encefalopatía y estado nutricional. Revista de Gastroenterología de México. 2016; 81(Supl 1): 106-9.
3. Ratib S, West J, Crooks C. Diagnosis of liver cirrhosis in England, a cohort study, 1998-2009: a comparison with cancer. Am J Gastroenterol. 2014; 109: 190-8.
4. Bhala N, Aithal G, Ferguson J. How to tackle rising rates of liver disease in the UK. BMJ. 2013; 346(1): 1-2.
5. Wong J, Gish G, Ahmed A. Hepatic encephalopathy is associated with significantly increased mortality among patients awaiting liver transplantation. Liver Transplantation 2014;20:1454-1461.
6. Tapper B, Risech Y, Sengupta N. Psychoactive medications increase the risk of falls and fall-related injuries in hospitalized patients with cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015; 13: 1670-5.
7. Tapper E, Finkelstein D, Mittleman M, Piatkowski G, Chang M, Lai M. A Quality Improvement Initiative Reduces 30-Day Rate of Readmission for Patients With Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14(5): 753-9.
8. Tapper E, Halbert B, Mellinger J. Rates of and Reasons for Hospital Readmissions in Patients With Cirrhosis: A Multistate Population-based Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14(8): 1181-8.
9. Felipo V. Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function. Nature Reviews Neuroscience. 2013; 14(1): 851-8.
10. Elwir S, Rahimi R. Hepatic Encephalopathy: An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options. J Clin Transl Hepatol. 2017; 5(2): 142-51.
11. Sawhney R, Jalan R. Liver: the gut is a key target of therapy in hepatic encephalopathy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015;12:7–8.
12. Hadjihambi A, De Chiara F, Hosford P, Habtation A, Halbert P, Karagiannis A, et al. Ammonia mediates cortical hemichannel

13. dysfunction in rodent models of chronic liver disease. *Hepatology*. 2017; 65(4): 1306-18.
14. Panickar K, Jayakumar A, Rama Rao K. Downregulation of the 18-kDa translocator protein: effects on the ammonia-induced mitochondrial permeability transition and cell swelling in cultured astrocytes. *Glia* 2007; 55: 1720-7.
15. Iacobone E, Bailly J, Polito A. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med* 2009; 37(1): S331-3.
16. Cordoba J. Hepatic Encephalopathy: From the Pathogenesis to the New Treatments. *ISRN Hepatol*. 2014; 2014: 236268.
17. Goyal O, Sidhu S, Kishore H. Minimal Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis- How Long to Treat? *Ann Hepatol*. 2017; 16(1): 115-22.
18. Montagnese S, De Pitta C, De Rui M. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014; 59: 705-12.
19. Romero M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology* 2015; 62(1): 437-47.
20. Bajaj J, Cordoba J, Mullen K. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy-an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(1): 739-47.
21. Agarwal R, Baid R. Asterixis. *J Postgrad Med*. 2016; 62(2): 115-7.
22. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017; 5(2): 138-47.
23. Vilstrup H, Amodio A, Bajaj J. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014; 60: 715-35.
24. Khalid A, Afsar A, Moshin M, Ghafoor A, Khalid S, Saleem S. Prevalence of Hepatic Encephalopathy and Its Precipitating Factors in CLD Cirrhotic Patients. *INDJ*. 2017; 10(1): 1-7.
25. Qazi F, Behram S, Unar A. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease; predisposing factors in a developing country. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2015; 6(2): 35-42.

26. Tapper E, Parikh N, Sengupta N, Mellinger J, Ratz D, Lok A, et al. A Risk Score to Predict the Development of Hepatic Encephalopathy in a Population-Based Cohort of Patients with Cirrhosis. *Hepatology*. 2017; X(X): 1-31.
27. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
28. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.
29. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.
30. Wijdicks E. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2016;375:1660–70.
31. Butterworth R. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: novel insights and new therapeutic opportunities. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 160: 94-7.
32. Sidhu S, Goyal O, Parker R. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2016;36:378–85.
33. Arslan M. Aggravating factors of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease: our experience at teaching hospital in southern Punjab, Pakistan. *JZMC*. 1(2): 1167-9.
34. Nayak N, Anubhaw N, Nayak R. Incidence of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis of Liver. *IJCMR*. 2016; 3(12): 3528-32.
35. Romero M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2015; 62(2): 437-47.
36. Ahmad M. Precipitating factors of hepatic coma. *Ann King Edward Med Uni* 2011; 17(3): 213-217 21
37. Pantham G, Post A, Venkat D, Einstadter D, Mullen K. A New Look at Precipitants of Overt Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2017; 62(8):2166-73.
38. Mumtaz K, Ahmed US, Abid S, Baig N, Hamid S, Jafri W. Precipitating factors and the outcome of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010; 20(8): 514- 518
39. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017; 5(2): 138-47.

VIII. ANEXOS:

ANEXO 01

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**“FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A ENCEFALOPATIA HEPATICA EN
PACIENTES CON CIRROSIS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL BELEN DE
TRUJILLO, DURANTE EL PERIODO 2016-2017”**

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA: SI () NO ()

- **Edad:** _____ años
- **Sexo:** M () F ()
- **Constipación:** SI () NO ()
- **Infección:** SI () NO ()
- **Hemorragia digestiva alta:** SI () NO ()
- **Hipoalbuminemia:** SI () NO ()
 - **Leve** () **Moderada** () **Severa** ()
- **Hiperbilirrubinemia:** SI () NO ()
- **Diabetes Mellitus tipo 2:** SI () NO ()
- **Hipertensión arterial :** SI () NO ()
- **Enfermedad renal crónica:** SI () NO ()